

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-104636

(43)Date of publication of application : 23.04.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/70  
A61K 9/08  
A61K 31/44  
A61K 47/10  
A61K 47/14  
// (A61K 31/70  
A61K 31:44 )

(21)Application number : 06-335850

(71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 20.12.1994

(72)Inventor : DOI KOJI  
SAWA HISAKO

(30)Priority

Priority number : 05346146 Priority date : 21.12.1993 Priority country : JP

## (54) EYE DROPS PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an eye drops preparation by blending a composition for eye drops with flavin adenine dinucleotide, pyridoxine and dibutylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole or propyl gallate.

CONSTITUTION: This eye drops preparation is obtained by blending a composition for eyes drops with 0.01-0.05W/V% of flavin adenine dinucleotide, 0.01-0.1W/V% of pyridoxine and 0.001-0.1W/V% of dibutylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole or propylgallate. The preparation is further mixed with a nonionic surfactant and a preservative (e.g. chlorobutanol). Flavin adenine dinucleotide and pyridoxine recover fatigue of eyes, activates metabolism of eye tissue, especially corneal anesthesia and can be stably maintained for many hours even in a state of eye drops liquid under irradiation with light rays.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.09.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-104636

(43) 公開日 平成8年 (1996) 4月23日

(51) Int. Cl. *	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ABL			
9/08		V		
31/44	ADS			
47/10		J		
47/14		J		

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-335850	(71) 出願人	000199175 千寿製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号
(22) 出願日	平成6年 (1994) 12月20日	(72) 発明者	土井 光司 兵庫県神戸市垂水区子東山1丁目1番地1棟202号
(31) 優先権主張番号	特願平5-346146	(72) 発明者	澤 久子 滋賀県大津市園山2の10 A-5-26
(32) 優先日	平5 (1993) 12月21日	(74) 代理人	弁理士 竹内 卓
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 点眼製剤

(57) 【要約】

【目的】 フラビンアデニンジスクレオチドおよびピリドキシンを水溶液の形においても光照射下に安定に保持する点眼製剤を提供する。

【構成】 点眼用組成物中にフラビンアデニンジスクレオチドおよびピリドキシンと共にブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールまたは没食子酸プロピルを配合した点眼製剤。

【効果】 本発明の製剤は点眼液の形態においても、フラビンアデニンジスクレオチドおよびピリドキシンを曝光下に長時間安定に保持することができる。

FP04-0130-0040- HH
04.9.14
SEARCH REPORT

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 点眼用組成物中にフラビンアデニンジスクレオチドおよびビリドキンと共にジブチルヒドロキシエー、ブチルヒドロキシアニソールまたは没食子酸プロピルを配合してなる点眼製剤。

【請求項2】 さらに非イオン界面活性剤が配合される請求項1記載の製剤。

【請求項3】 点眼用組成物が保存剤を含んでいる請求項1または2記載の製剤。

【請求項4】 保存剤がクロロブタノール・第4級アンモニウム塩またはパラオキシ安息香酸低級アルキルエステルである請求項3記載の製剤。

【請求項5】 点眼用組成物が点眼液であり、その中にフラビンアデニンジスクレオチド0.01~0.05w/v%、ビリドキン0.01~0.1w/v%およびジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールまたは没食子酸プロピル0.001~0.1w/v%が配合される請求項1記載の点眼製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は点眼に用いられる製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は眼組織の活性化等により有効なフラビンアデニンジスクレオチド (FAD)、およびビリドキンを配合した点眼製剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 FADは水溶液中で光によって分解し、その分解は糖類やソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウムなどにより促進され、p-オキシ安息香酸メチル、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウムにより抑制されることが知られている【薬理学、32

(3)、142-149 (1972)；同34 (2)、65-71 (1974)】。

【0003】 また、水溶液中でビタミンB<sub>2</sub>やフラビンモノヌクレオチド (FMN) の存在下にビリドキンは光分解され、その分解はトリプファン、メチオニン、ヒスチジンなどのα-アミノ酸やアスコルビン酸、チオ尿素等により抑制されることも知られている【ビタミン、54 (4)、119-127 (1980)；薬理学、40 (3)、143-150 (1980)】。しかしながら、FADとビリドキンを混合含有する水溶液におけるこれらの安定性や安定化剤については未だ知られていない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 FADやビリドキンは目の疲労を回復し、眼組織、特に角膜の新陳代謝を活性化作用があるので、これらを含む点眼剤が要望されている。しかしながら該2成分を配合した点眼剤は試験例1に示されるように光に対して不安定である。そして、実際の使用に当たっては点眼剤が曝光下に放置される可能性が充分考えられるので、該2成分を含有す

る光に対して安定な製剤を提供する必要がある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らはFADおよびビリドキンを含有する点眼液に蛍光灯で合計20万1x・hrの光照射を行ったところビリドキンの20%以上分解されることを知った。

【0006】 そこで、上記の点眼液に種々の試薬を添加して同様に試験した結果、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)、および没食子酸n-プロピルがビリドキンの分解を強く抑制することが判った (表1)。

【0007】 さらに、BHTを添加した製剤の光分解度を無添加の製剤と比較したところ、前者はビリドキンの残存率が86.2%であったのに対し、後者は71.3%で、明らかにBHT添加の有効性が認められた。

(表2-1)

【0008】 本発明はこれらの知見に基づくもので、点眼用組成物中にフラビンアデニンジスクレオチド (FAD) およびビリドキンと共にジブチルヒドロキシトルエン (BHT)、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) または没食子酸プロピル (PG) を配合してなる点眼製剤である。

【0009】 点眼剤組成物は点眼剤に用いられる、たとえば、クロロブタノール、p-オキシ安息香酸およびその低級アルキルエステル、第4級アンモニウム塩、グルコン酸クロルヘキシジン、ベンジルアルコール、フェネチルアルコールなどの保存剤、塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトール、ブドウ糖などの等張化剤、ホウ酸およびその塩、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、アミノ酸およびその塩などの緩衝剤などが配合されているもよく、さらに眼の保健や眼病の予防、治療に有用な、本発明のFADやビリドキン以外の薬剤が配合されているもよい。

【0010】 通常、FADはナトリウム塩の形でビリドキンは塩酸塩の形で用いられる。本発明において、場合により配合されるトコフェロールは通常アセテートの形で用いられる。

【0011】 点眼製剤が点眼液の場合、FADはナトリウム塩として0.01~0.05w/v%、ビリドキンは塩酸塩として0.01~0.1w/v%の範囲で製剤中に配合するのが好ましい。

【0012】 BHT、BHAまたはPGは0.001w/v%以上、好ましくは0.002~0.1w/v%配合するのがよく、これらは脂溶性なので水に加える場合は、予め数倍量以上の非イオン界面活性剤と融解混和して水溶性にするのがよい。

【0013】 非イオン界面活性剤としては、たとえばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60【日本油脂(株)製HC60(商標)】のような水酸基を有する油脂のポリ

タンモノ高級脂肪酸エステルのようなポリオキシアリキレンで部分的にエーテル化された多価アルコールの高級脂肪酸エステルが挙げられる。しかしながら、非イオン界面活性剤の種類は多いので本発明の目的を妨げない限り、適宜選択して使用することができる。

【0014】以上、主として直接使用できる点眼液製剤

(処方A)

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05 g
酢酸d-α-トコフェロール	0.025 g
塩酸ピリドキシン	0.05 g
ホウ酸	1.7 g
イブシロンアミノカプロン酸	0.2 g
エドト酸ナトリウム	0.005 g
クロロブタノール	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
l-メントール	0.008 g
ボルネオール	0.002 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.2 g

滅菌精製水を加えて

全量100ml

【0017】上記の処方に従い各成分を混合溶解し、水酸化ナトリウムを加えてpH6.0に調整し、黄色澄明の液剤(A)を得た。これを15ml容量のポリエチレンテレフタレート製点眼容器に入れ蛍光灯(18ワット)を1時間当たり1000ルクスとなるよう光源の高さを調節し、100時間照射(100.0001x・h

表1

試薬	添加量	ピリドキシン残存率
無添加		78.2%
BHA	0.01	96.3%
BHT	0.01	85.3%
チオ硫酸ナトリウム	0.01	88.5%
ベンジルアルコール	0.01	76.1%
没食子酸n-プロピル	0.01	97.5%
トコフェロール	0.01	82.0%

【0020】試験例2

試験例1の製剤(A)にシブチルヒドロキシトルエン

(処方B)

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05 g
酢酸d-α-トコフェロール	0.025 g
塩酸ピリドキシン	0.05 g
ホウ酸	1.7 g
イブシロンアミノカプロン酸	0.2 g
エドト酸ナトリウム	0.005 g
クロロブタノール	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
l-メントール	0.008 g
ボルネオール	0.002 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.2 g
BHT	0.01 g

滅菌精製水を加えて

全量100ml

について述べたが、用に臨んで水に溶解して使用する散剤または錠剤などの固体制剤の形で提供してもよい。

【0015】

【実施例】以下に試験例および実施例の形で本発明をさらに説明する。

【0016】試験例1

20 r)し、ピリドキシンの残存率を測定したところ80.8%であった。

【0018】そこで処方(A)に各種の試薬0.01w/v%を加えた製剤について上記と同様に光照射とピリドキシン残存率の測定を行い、表1の結果を得た。

【0019】

(BHT)を加えた下記の

に従い、BHTをポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と共に加温混融したのち、精製水に溶解し、次いで他の成分を添加溶解し、水酸化ナトリウムでpH6.0に調整して製剤(B)を得た。

【0021】製剤Bと試験例1の製剤(A)とをそれぞれ試験例1と同様に点眼容器に入れ、200時間(合計20万lx・hr)まで照射してFADとビリドキシ

表2-1

製剤	(A)				(B)			
	pH	残存率(%)			pH	残存率(%)		
		FAD	B <sub>2</sub>			FAD	B <sub>2</sub>	
開始時	6.06	100	100		6.11	100	100	
20万 lx・hr 照射後	5.96	84.0	71.3		6.04	81.0	86.2	

ンの残存率を測定した。結果を表2-1に示す。また、製剤Bを同様に点眼容器に入れ、これをさらに白色の軟質塩化ビニルの袋に入れ、600時間(合計60万lx・hr)まで照射してFADとビリドキシンの残存率を測定した。結果を表2-2に示す。

【0022】

【0023】

表2-2

製剤	(B)			
	pH	残存率(%)		
		FAD	B <sub>2</sub>	
20万 lx・hr 照射後	6.08	98.0	97.0	
40万 lx・hr 照射後	6.05	96.7	97.1	
60万 lx・hr 照射後	6.05	93.6	95.0	

表中、B<sub>2</sub>はビリドキシンを表わす。

【0024】表2から明らかなように、BHTの添加により、FADの残存率はやや低下したがビリドキシンの

光分解は抑制される。

【0025】

実施例1

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム

(重量部)

0.05

7	8
塩酸ピリドキシン	0.05
酢酸トコフェロール	0.025
ホウ酸	1.6
グルタミン酸ナトリウム	0.2
クロロブタノール	0.2
塩化ベンザルコニウム	0.005
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2
ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)	0.01
滅菌精製水を加えて全量100容量部とする	溶解し、次いで他の成分を添加溶解し、水酸化ナトリウムでpH6.0に調整し点眼液製剤を得る。
【0026】上記の処方に従い、BHTをポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と共に加温融解したのち、精製水に	【0027】
実施例2	(重量部)
ネチル硫酸ネオスチグミン	0.005
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05
塩酸ピリドキシン	0.1
塩化ナトリウム	0.8
クエン酸ナトリウム	0.2
クロロブタノール	0.2
パラオキシ安息香酸メチル	0.02
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2
ブチルヒドロキシアニソール (BHA)	0.01
滅菌精製水を加えて全量100容量部とする	を得る。
【0028】上記の処方に従い、実施例1のBHTの代わりにBHAを用いるほかは同例と同様にして点眼液製剤	【0029】
実施例3	(重量部)
塩酸ナファゾリン	0.002
マレイン酸クロルフェナミン	0.03
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05
塩酸ピリドキシン	0.1
塩化ナトリウム	0.8
イブシロンアミノカブロン酸	0.2
クロロブタノール	0.15
塩化ベンザルコニウム	0.005
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2
ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)	0.005
滅菌精製水を加えて全量100容量部とする	点眼液製剤を得る。
【0030】上記の処方に従い、実施例1と同様にして	【0031】
実施例4	(重量部)
アラントイン	0.1
フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム	0.05
塩酸ピリドキシン	0.1
Ｌ-アスパラギン酸カリウム	1
酢酸ナトリウム	0.2
塩化ナトリウム	0.4
クロロブタノール	0.15
パラオキシ安息香酸メチル	0.026
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2
没食子酸プロピル	0.005
滅菌精製水を加えて全量100容量部とする	【0032】上記の処方に従い、パラオキシ安息香酸メ

チル、同プロピルおよび没食子酸プロピルをポリオキシエチレン硬化ヒマシ油と共に加温、融解、混和した混和物を精製水に溶解し、次いで他の成分を添加溶解して点眼製剤を得る。

【0033】

【発明の効果】本発明によれば、FADおよびビリドキシンを光照射下においても長時間安定に保持できる点眼製剤が得られる。

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

/(A 6 1 K 31/70  
31:44)